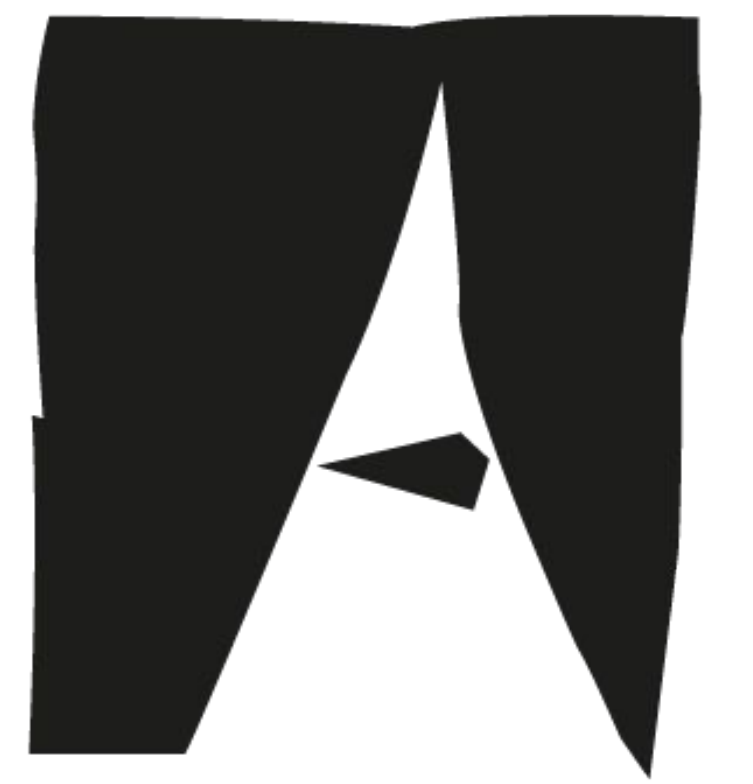


Desenvolupament i anàlisi de GEMs

Una revisió de la metodologia de construcció dels GEMs

Bernat Godayol i Farran. Grau de Biotecnologia

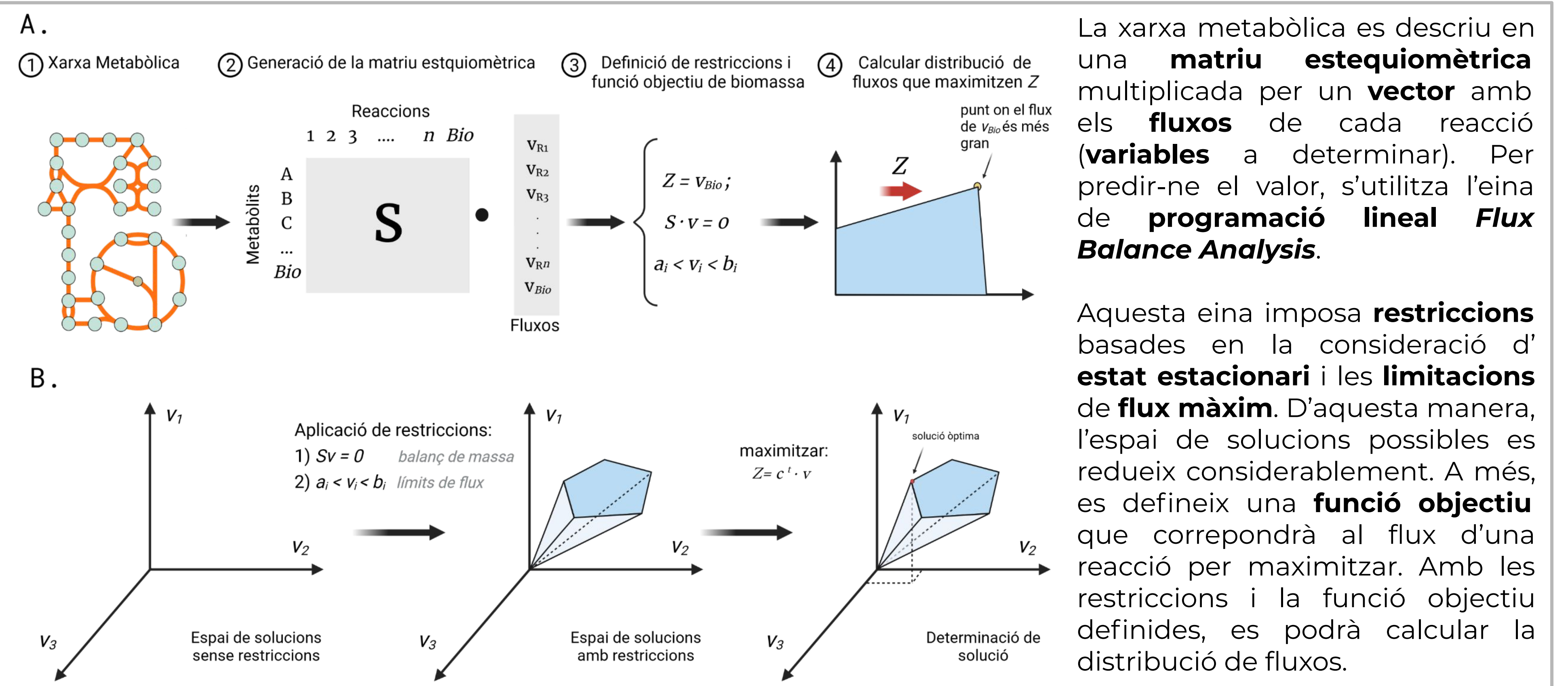


Què són els GEMs?

Un *Genome-Scale Metabolic Model* és un model computacional que representa la **xarxa metabòlica** d'un organisme. Aquesta xarxa es construeix a partir de l'**associació** entre els **gens** anotats d'un genoma, les **proteïnes** que expressen i les **reaccions** que catalitzen. La xarxa construïda es representa de forma matemàtica i permet predir la **distribució de fluxos** utilitzant eines de programació lineal.

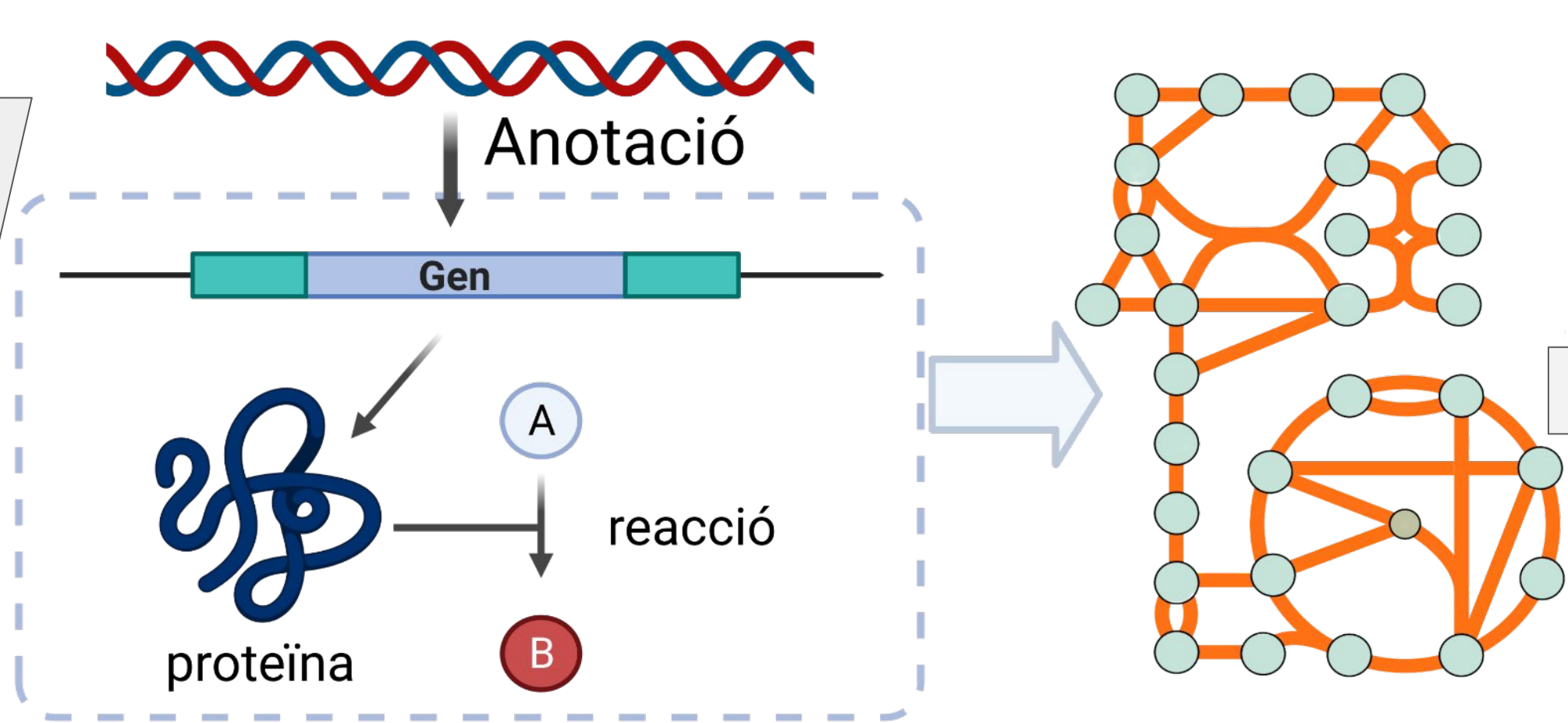
D'aquesta manera, es genera un model que és capaç de reproduir el comportament cel·lular i que es pot emprar per predir creixement, estudiar les interaccions entre patogen-hoste i optimitzar la producció d'un metabòlit específic.

Fonament matemàtic dels GEMs i anàlisi amb FBA



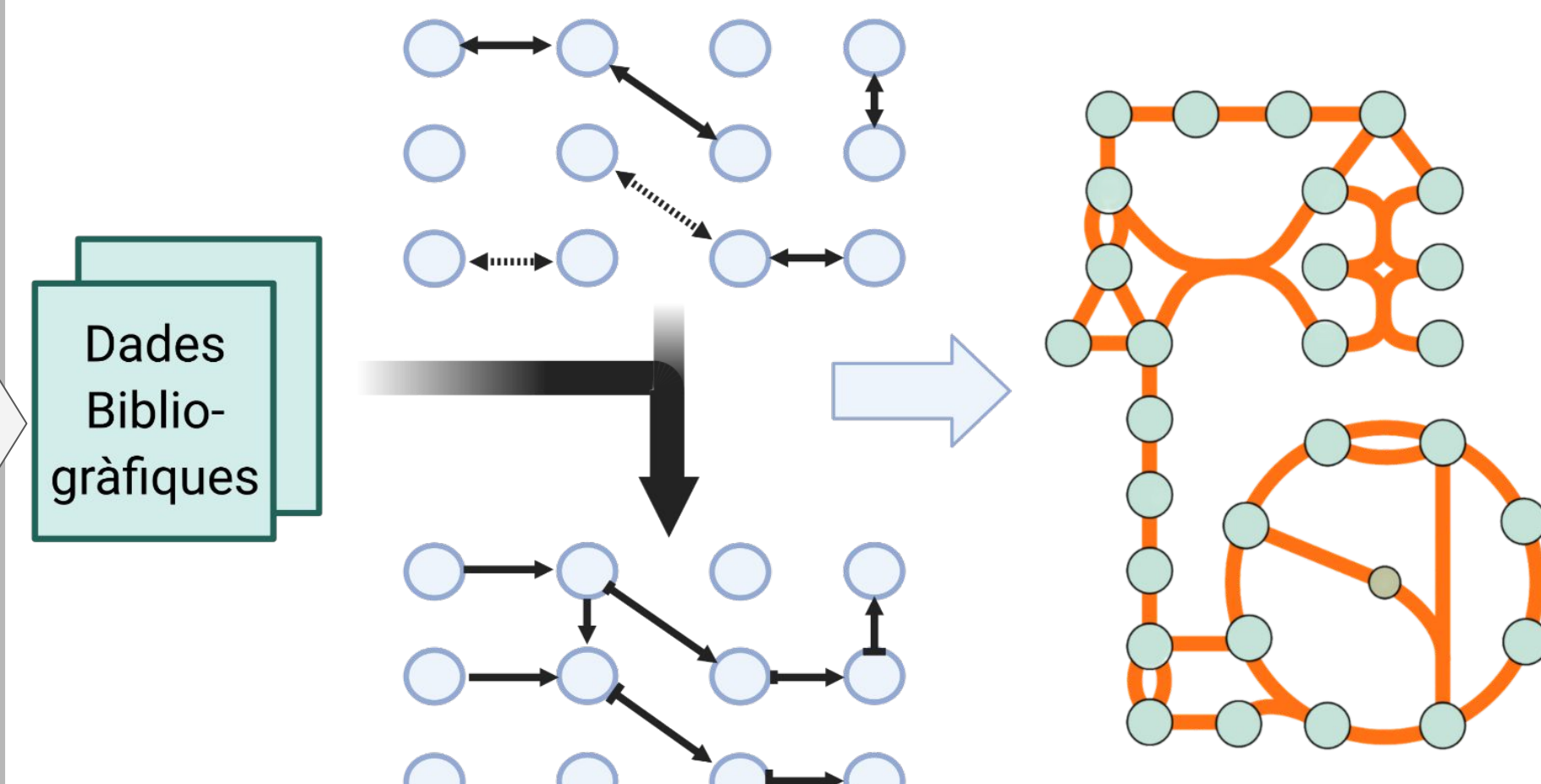
Pas 1. Creació del draft del model

En aquest pas, es realitza l'**anotació** del genoma estudiat i es defineixen les **associacions** entre **gen**, **proteïna** i **reacció**. Aquestes associacions seran la base per **traçar la xarxa metabòlica**.



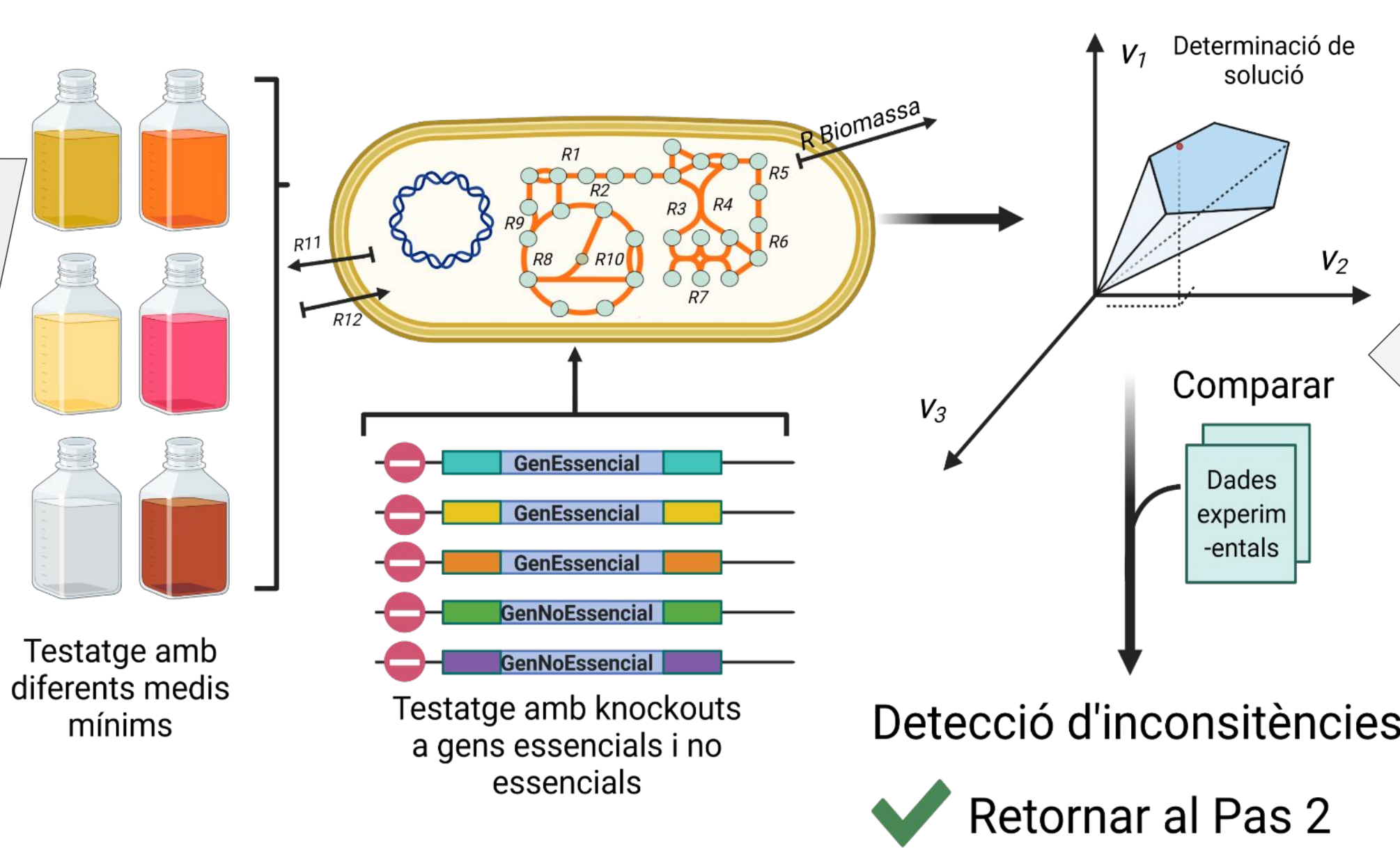
Pas 2. Refinament de la xarxa metabòlica

Partint del **draft** acabat de generar, s'utilitzen dades **bibliogràfiques** per corregir les inconsistències de la xarxa. Es comprova la **direccionalitat** i **localització** de les reaccions presents. També **s'integren** reaccions absents i **s'eliminen** aquelles que s'han afegit erròniament.



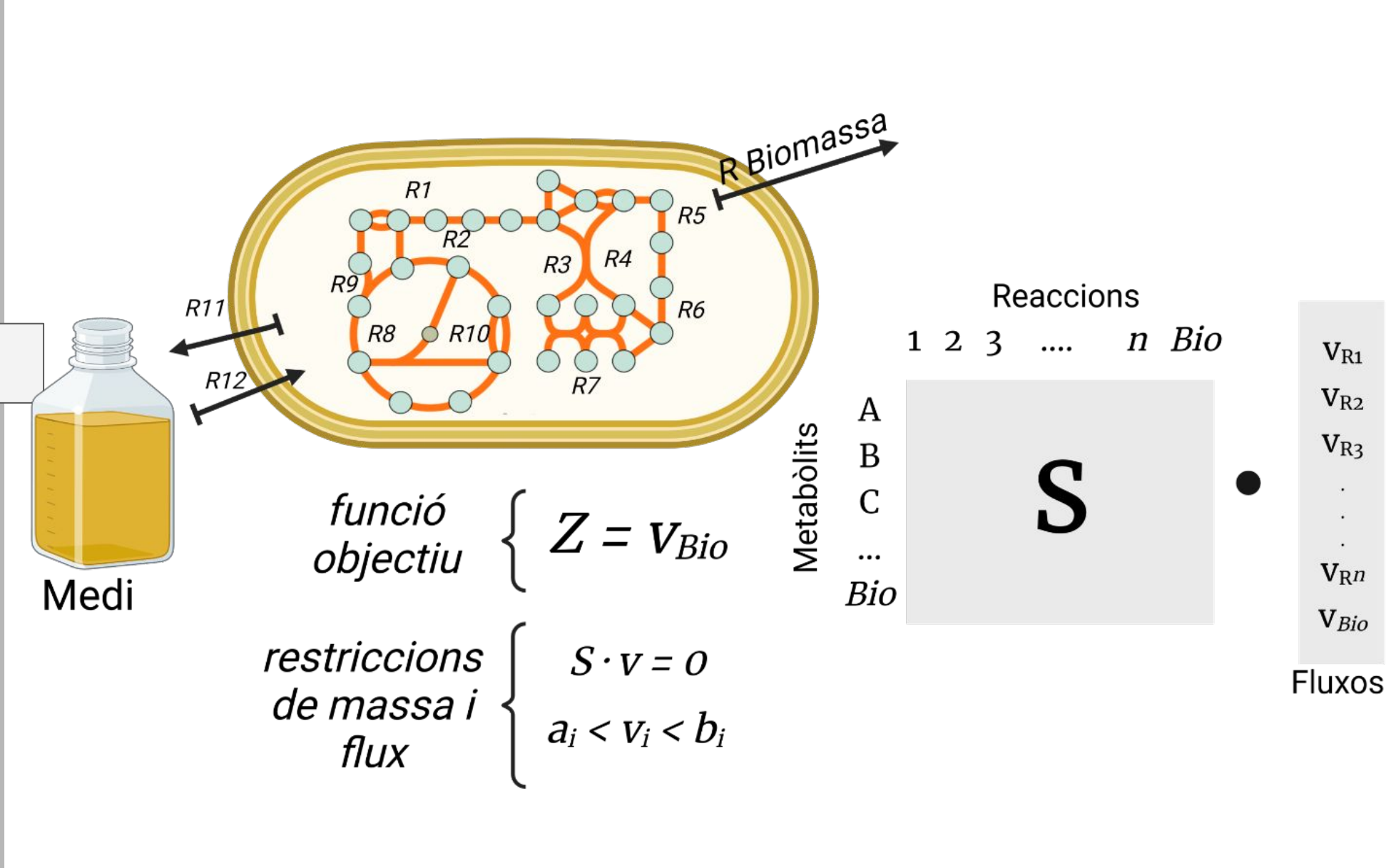
Pas 4. Resolució per FBA, validació i anàlisi de la xarxa creada.

En aquest pas, es **testa** el model en diferents **medis** i amb **KO** de gens essencials. Tot seguit, **s'observaran** les solucions, **compararan** amb dades experimentals. Si es detecten **inconsistències**, es retornarà al pas 2 per **refinar** més el model.

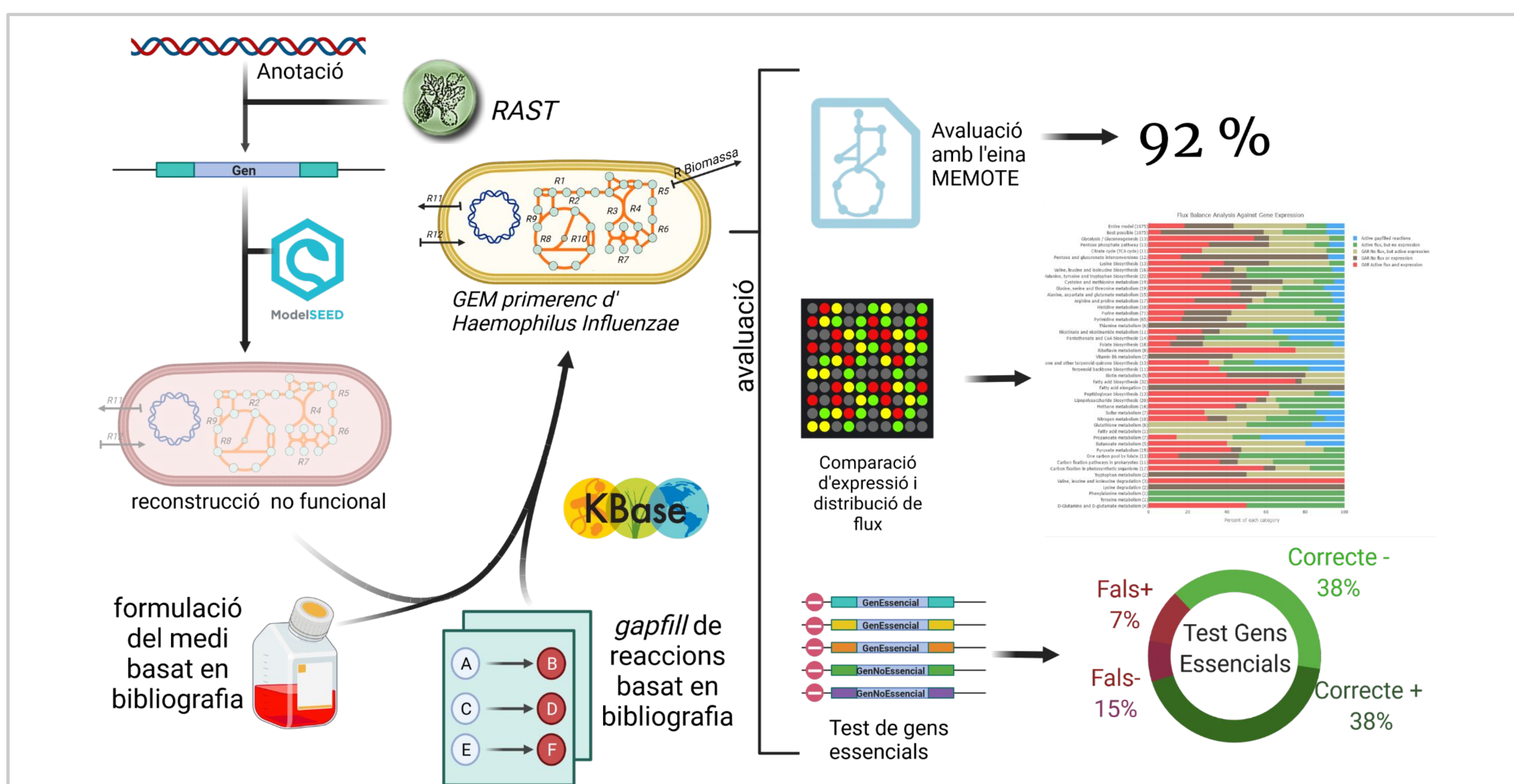


Pas 3. Construcció del model computacional

A partir de la xarxa metabòlica refinada, és el moment de generar la **matriu estequiomètrica**, expressar les **restriccions de massa i flux** i definir la **funció objectiu de biomassa**. Per últim, caldrà **formular els medis** on es testarà el model.



Generació i avaluació d'un GEM d'*Haemophilus Influenzae*



Conclusions

Les dues conclusions principals són:

1. Els GEMs són un mitjà per transferir tot el coneixement multinivell de milers de processos metabòlics en prediccions quantitatives que permetran conèixer el comportament de cèl·lules.
2. S'ha demostrat que és possible generar un GEM primerenc amb una avaluació força positiva utilitzant mètodes automatitzats i realitzant un refinament força breu.

Referències clau

1. Feist, A. M., Herrgård, M. J., Thiele, I., Reed, J. L. & Palsson, B. Reconstruction of biochemical networks in microorganisms. *Nature Reviews Microbiology* vol. 7 129-143 (2009).
2. Henry, C. S. et al. High-throughput generation, optimization and analysis of genome-scale metabolic models. *Nat. Biotechnol.* 28, 977-982 (2010).